

Uudsed ravimid

Toivo Maimets¹, Tarmo Tiido^{1,2}

Tänu viimaste aastate edusammudele rakubioloogias, biotehnoloogias ja biomeditsiinis on kasutusele tulemas täiesti uus ravimipõlvkond, mis oluliselt erineb enamasti keemiliselt sünteesitud väikesemolekulilistest ravimitest. Jutt on ravimeist, mida nimetatakse „uudseteks ravimiteks“ (*advanced therapy medicinal products, ATMPs*) ning siia kuuluvad – teatud piirangutega – geen- ja rakuraapia ravimid. Selliste ravimitega ning neist tulenevate ravimeetodite väljatöötamisega seotud biomeditsiini tärkav valdkond pakub uusi võimalusi inimesel esinevate haiguste ja väärtalutuste raviks. Sellele vaatamata tuleb tähele panna, et nende ravimite kasutamisega võivad kaasneda terviseriskid (1, 2). Ehkki geeniteraapia on osutunud pikaajaseks tõhusaks ravistrateegiaks ning rakuraapia kõhrerakkude siirdamise teel on leidnud pikaajast kasutust, on siin ka pahupool: olgugi et üksikuhtudel, esineb viiteid geeniteraapia tagajärjel avaldunud leukeemia kohta, mida tingisid selle raviviisiga kaasnenud mutatsioonid (3). Embrüonaalsete tüvirakkude kasutamine on teadolevalt põhjustanud ajukasvaja teket.

Uudsete ravimite iseloomustavad innovatiivsed tootmisprotsessid ja päritolu, nende ravimite eri vormide ja variantide heterogeensus (4). See seab uued ülesanded nende tootmise ja turustamise rahvusvahelisele reguleerimisele ning ka riskide ja kasutasakaalu hindamisele. Selleks on Euroopa Ravimiameti juurde loodud

Uudsete Ravimite Komitee (*Committee of Advanced Therapies, CAT*), mille ülesanne on kujundada seisukohti uudsete ravimite kvaliteedi, ohutuse ja efektiivsuse kohta ning osaleda neile müügilubade andmise protsessis (2).

UUDNE RAVIM

Uudne ravim on defineeritud kui inimintervishoos kasutatav ravim, mis kuulub kas geeniteraapia ravimite, somaatilise rakuraapia ravimite, koetehnoloogiliste toodete või kombineeritud uudsete ravimite hulka (5). Kõik need ravimirühmad on ääretult huvitavad ning tekitavad oma ainukordsuses ka tihti hindajatele keerulisi küsimusi. Seetõttu vaatame neid kõiki lähemalt koos asjakohase näitega.

Geeniteraapia ravim (*gene therapy medicinal product, GTMP*) sisaldab, nii nagu nimetuski ütleb, rekombinantset nukleiinhapet ja teda kasutatakse selleks, et inimese geenijärjestust asendada, lisada, taastada või kõrvaldada. Geeniteraapia ravimite hulka ei kuulu nakkushaigustevastased vaktsiinid.

Geeniteraapia ravimi näiteks on alipogeentiparvovek, mida kasutatakse lipoproteiinlipaasi (LPL) defitsiidi korral. LPLi-defitsiit tekitab lipiidkehade (külmikronite) kogunemist veres ja põhjustab rasket pankreatiiti. Ravim sisaldab adenoassotsieeritud viirust (AAV1), mis on viirusvektori, et organismi viia aktiivne LPL geen. Tegelikult ei ole isegi tegu inimese päris täpse geeniga, vaid sellest on välja lõigatud kahe aminohappe koodonid ning tulemuseks on normaalsest aktiivsema ensüümi süntees. Sellist rekombinantset viirust süstitakse lihasesisesi (kuni 50 annust) ning vajalik on ka immuunsupressioon ja süstimise ajal spinaalanalgeesia või sedatsioon. Kuna perekondliku LPLi-puudulikkuse

levimusmäär on 2 juhtu 1 000 000 inimese kohta (6) (kuulub nn harvhaiguste hulka), on tegeliku efektiivsuse hindamiseks kasutusjuhtumeid vähevõitu. Ravi maksab umbes 1,6 miljonit dollarit patsiendi kohta – tegu on vist seni maailma kalleima turul oleva ravimiga.

Somaatilise rakuraapia ravimid (*somatic cell therapy medicinal products, SCTMPs*) on loodud haiguste ärahoidmiseks, raviks või diagnoosimiseks. Need koosnevad rakkudest või kudedest, mille toime on seotud metaboolsete, immunoloogiliste või farmakoloogiliste mehhanismidega. Oluline on see, et rakke või kudesid on olulisel määral töödeldud või siis koosnevad nad rakkudest/kudedest, mis ei ole ette nähtud retsiipiendil sama põhifunktsiooni või -funktsioonide täitmiseks, mida nad täitsid doonoril (5). Mõlemal juhul on tegu sellega, et rakud viiakse ravi tulemusena uude füsioloogilisse mikrokeskkonda – kas selle tõttu, et neid endid on oluliselt muudetud või on keskkond oluliselt muutunud – ning rakkude käitumist uues keskkonnas on keeruline ennustada.

Selle üle, mis on oluline ja mis mitteoluline töötlus, on tublisti vaieldud. Üldiselt on oluline töötlus selline, mille puhul muudetakse bioloogilisi omadusi, füsioloogilisi funktsioone või struktuurseid omadusi, mis on olulised kavandatava kliinilise kasutusviisi jaoks. Näiteks on selliseks töötluseks rakkude pikaajaline *in vitro* paljundamine või ka nende diferentseerimine. Et vältida erinevaid arusaamu, on uudseid ravimeid reguleerivas Euroopa Parlamendi ja nõukogu määruses (EÜ) nr 1394/2007 loetud üles kõik juhud, mis olulise töötluse alla ei kuulu, näiteks peenestamine, tsentrifuugimine, filtreerimine (7).

¹ Tartu Ülikooli molekulaar- ja rakubioloogia instituut

² Ravimiamet

Kirjavahetajaautor:
Tarmo Tiido
tarmo.tiido@ravimiamet.ee

Võtmesõnad:
uudsed ravimid, geeniteraapia, rakuraapia, koetehnoloogilised tooted, haiglaerand

Sellisteks ravimiteks on näiteks kasvajate immuunteraapia tooted (nn vähivaktsiinid) või ka erinevaid olulisi biomolekule tootvad rakud. Üheks näiteks on siin ravim *sipuleucel-T*, mida kasutatakse metastaatiliste eesnäärme kasvajate ravis. Ravimit *sipuleucel-T* valmistatakse patsiendi enda immuunrakkudest, mida kultiveeritakse koos rekombinantse prostata spetsiifilise antigeeniga PAP-GM-CSF. Viimane koosneb prostata spetsiifilisest happelisest fosfataasist (PAP, antigeen, mille ekspressiooni täheldatakse enam kui 95% eesnäärme kasvajate puhul) ning immuunrakkude aktivaatorist GM-CSF (granulotsüütide-makrofaagide kolooniaid stimuleeriv faktor). Ravim aktiveerib veenikaudsel manustamisel patsiendi T-rakud, mis ründavad eesnäärme kasvaja rakke.

Koetehnoloogilised tooted (tissue engineered products, TEPs) on loodud erinevate koedefektide struktuurseks parandamiseks, näiteks sarvkesta, südame lihase või maksakoe, veresoonte, kõhre või luu taastamiseks. Eesmärk on asendada kahjustatud kude funktsionaalse koega, mis soovitud asukohta kinnistub. Seda tüüpi tooted kombineeritakse mõnikord ka abivahenditega, mis võimaldavad soodsate rakkude vaheliste seoste tekkimiseks sobiliku kolmemõõtmelise struktuuri tekke. Aktiivseks substantsiks võivad olla kas vähediferentseerunud eellasrakud (näiteks tüvirakud) või ka diferentseerunud rakud (näiteks kõhre- või naharakud).

Uudne ravim kuulub koetehnoloogiliste toodete alla siis, kui ta sisaldab koetehnoloogiliselt töödeldud rakke või kudesid ning tema abil on võimalik taastada, parandada või asendada inimkudesid. Koetehnoloogiline töötlus on ELis jällegi üsna rangelt defineeritud ning üldjoontes kuuluvad siia alla kõik töötlemised, mis ei ole Euroopa Parlamendi ja nõukogu viidatud määruses mitteolulisena üles loetud. Samuti on siin oluline aspekt, et toode on koetehnoloogiline siis, kui rakke või kudesid ei kasutata retsiipiendil sama põhifunktsiooni täitmiseks, milleks need olid vaja-

likud doonoril. Koetehnoloogiline toode võib sisaldada nii inim- kui ka loomarakke, nii elujõulisi kui ka mitteelujõulisi rakke (5).

Üheks näiteks, millele on antud Euroopas müügiluba, on autoloogsed kondrotsüüdid (ChondroCelect®), mis on mõeldud põlveliigese (reieluupõnda) väiksemate kõhredefektide parandamiseks. Ravimi tootmiseks eraldatakse patsiendi enda kondrotsüüdid (tavaliselt vähem kahjustunud piirkondadest) ning neid paljundatakse kehaväliselt. Seejärel implanteeritakse nad kahjustatud liigese piirkonda, kus hakkavad kõhrkude tootma.

Kuna somaatilise rakuteraapia ravimil ja koetehnoloogilisel tootel on väga palju sarnasusi, käsitletakse neid tihti ka ühe rühmana, **rakuravimina (cell based medicinal product, CBMP)**.

Kombineeritud uudse ravimiga (combined ATMP) on tegu siis, kui ravim sisaldab lisaks toimeainele, s.t rakkudele/kudedele ka mingit meditsiiniseadet (direktiivi 93/42/EMÜ tähenduses). Kombineeritud ravimiks on liigitatud ka maatriksis sulundatud või aja jooksul biolaguneva toesega ümbritsetud koetehnoloogilisi tooteid (2). Tegum on kas elusrakkude/kudedega, või kui nad ka ei ole elus, on kombineeritud uudse ravimi toime siiski oluliselt suurem kui kasutataval meditsiiniseadmel eraldi. Tulevikus võidakse elusrakke kasutada näiteks ka koronaarstentide ning südamerütmuri elektroodikaablate katmiseks, avardades oluliselt väljavaadet edukaks raviks (2).

Kombineeritud uudse ravimi näiteks on autoloogsed kondrotsüüdid külvatuna kollageenmembraanile (MACI®), mis on mõeldud põlveliigese suurte täispaksusega kõhredefektide (3–20 ruutsentimeetrit) ravimiseks täiskasvanud patsientidel. Ravimi valmistamiseks võetakse taas patsiendi enda kõhrerakke ning paljundatakse neid *ex vivo*. Seejärel asetatakse nad kasvama kollageenmembraanile ning umbes kuus nädalat hiljem lõigatakse membraan vigastuse suurusele vastavaks ja implanteeritakse põlveliigesse. Implantaadi fikseerimiseks kasuta-

takse fibrinset kleepainet, mis on tehtud verehüübimisvalkudest.

PROBLEEMID

Võrreldes tavapäraste inimestel kasutatavate ravimitega, on uudsetel ravimitel hulk erijooni, mis teeb nende reguleerimise ning nende ohutuse ja efektiivsuse tagamise üsna keerukaks (8).

- Rakupõhised meditsiinitooted võivad oma olemuselt olla väga erinevad. Nad võivad pärineda patsiendilt endalt (autoloogsed rakud), inimdoonorilt (allogeensed) või olla ka loomset päritolu (ksenogeensed rakud). Tegum on väga heterogeensete toodetega, mille omadused sõltuvad nende päritolust, algsest toorainest, *in vitro* manipuleerimise määra ja konkreetsest tootmisprotsessist. Lisaks sellele erinevad omavahel kasutatavad rakutüübid ning nende arengupotentsiaal ja diferentseerumisaste (näiteks kas on tegu embrüonaalsete või varajaste eellasrakkudega, indutseeritud pluripotentsete rakkude või lõplikult diferentseerunud täiskasvanurakkudega).
- Uudsete ravimite tootmisprotsess ei ole kaugeltki nii hästi kontrollitav kui tavapärane keemiline sünteis. Rakkude kasvatamine sõltub väga suurel määral nende *in vitro* kasvutingimustest ja kasvatamise ajast – selle jooksul võib toimuda selliseid muutusi nagu rakkude diferentseerumine, apoptoos jm. Seetõttu on lõpliku toote iseloomustamiseks vaja leida õiged markerid. Keeruline on ka tootmise kõrvalproduktide iseloomustamine. Enamikul juhtudest ei ole ravimite täpne toimemehhanism väga hästi teada ning seetõttu võib olla ka raske arvata, kas mõni vähem esindatud rakupopulatsioon on tegelikult aktiivne toimeaine või hoopis potentsiaalselt kahjulik lisand.
- Kuna uudsete ravimite puhul ei ole enamasti tegu inimkehas metaboliseeritavate ainetega, vaid nad integreeritakse organismi, muutuvad vähem oluliseks farma-

kokineetilised uuringud ning klassikaline kantserogeensuse hindamine. Seevastu asetub olulisele kohale vähitekke potentsiaali määramine, mille põhjuseks on rakkude (nt pluripotentsete tüvirakkude) vähirakkudeks muutumine (nt nende pika kestusega kasvatamise käigus ravimitootmise etapis). Samuti muutub oluliseks ravimi biojaotuvuse ja püsivuse hindamine (eriti tüvirakkudel põhinevate ravimite puhul), et oleks võimalik ennustada rakkude liikumist ja diferentseerumist ning rakkude edasist saatust patsiendi organismis. Biojaotuvust uuritakse ka geeniteraapia ravimite mitte-kliinilise arenduse käigus – selleks et määrata geneetilise edasikandumise ohtu (iduteerakkude kaudu).

- Tihti ei ole suurt kasu loomkatsetest, sest rakkude omavahe-line suhtlemine võib olla vägagi liigispetsiifiline. Sestap on ainuke õige „katseloom” inimene ise, eriti autoloogse kasutuse puhul, kus ei ole (eeldatavasti) ka immuunreaktsiooni.
- Üheks uudsete ravimite käitlemise eripäraks on nende mikro-bioloogilise ohutuse tagamine, sest rakutooteid ei saa üldjuhul steriliseerida. Järelkult on oluline potentsiaalsete reostusallikate võimalikult kiire ja põhjalik analüüs. Selleks aga tihti olemas-olevatest meetoditest ei piisa.
- Väga keeruline on geeniteraapia ravimi puhul ennustada nii ravimi toimet, kõrvaltoimet kui ka võimalikke pikaajalisi mõjusid (nt insert-sioonmutatsioonist tingitud mõju vähitekketele patsiendil või tema järglastel). Tavaliselt on geeni-teraapia puhul tegemist mitme komponendiga – näiteks vektor, mille abil geen rakku viiakse, rakk ise ning valk, mida geenilt ekspresseeritakse – ning need võivad lisaks ravimi soovitud toimele avalda mõju ka ohtlike ning soovimatute kõrvaltoimete tekkele.

Eelkirjeldatud probleemid on uudse ravimi arendusprotsessis tava-pärased, kuid lahendatavad. Ravimi väljatöötaja lähtub vajalike katsete

ja uuringute planeerimisel riskipõhi-sest lähenemisviisist. See võimaldab ohutus- ja tõhususuuringute asjako-hase taseme määramist.

Ravimiarendus ning ravimi-järelevalve ei lõpe, vaid jätkub ka pärast ravimi kasutusele lubamist, s.t ravimi kasutamise käigus lisanduvate andmete põhjal tehakse edasisi järeldusi selle ohutuse ja tõhususe kohta. Et minimeerida uuringute vähesusest tuleneda võivaid riske, koostatakse uudse ravimi kasutusele lubamiseks nn riskiohjamisplaan, millega kavan-datakse edaspidised tegevused. Kuna uudsete ravimite olemusest lähtuvalt võib nende tootmisprotsess kliinilise arendamise käigus muutuda, võidakse nõuda lisauuringuid võrreldavuse kinnitamiseks.

Üks osa müügiloo hoidja kohus-tustest on kanda hoolt ravimi kõrval-toimete kohta info kogumise eest. Eripäraseks uudsete ravimite juures on seegi, et tootmiseks kasutata-vate rakkude ja/või kudede puhul peab müügiloo hoidja tagama nende jälgimise võimalikkuse doonorist retsiptiendini ja vastupidi (7). Jälgita-vuseks on vaja bioloogiline materjal identifitseerida ja andmeid hallata.

Nagu öeldud, ei ole võimalik enne uudse ravimi kasutamisele lubamist kõiki vajalikke andmeid koguda ning Euroopa Ravimiametile läbivaatami-seks esitada. Peamine mure on see, kuidas hinnata pikaajalist kliinilist efekti. Siiratud rakkude diferentseeru-mine ning neist koe teke võib vältida kaua – kõhre- ja närvikoe puhul isegi mitu aastat. Seepärast nõuaksid need põhjalikke ja kauakestvaid teadus-uuringuid, mis aeglustaks ravi jõud-mist patsientideni või muudaks arenduse ettevõtetele üle jõu käivalt kulukaks.

Nii ongi lahenduseks määrata klii-nilised efektiivsusuuringud müügiloo saamise järgse kohustusena. Seda muidugi tingimusel, et enne ravimi registreerimist on olemas piisavalt teaduslikke andmeid selle kohta, et ravimist on keskmiselt rohkem kasu kui kahju. Siin võivad abiks olla kliinilisele efektiivsusele viitavad nn surrogaatmarkerid. Näiteks võib autoloogsetel kondrotsüütidel põhi-neva ravimi toime hindamisel kasu-

tada *in vitro* rakkude toimetugevuse testi, mis määrab II tüüpi kollageeni ekspressiooni, olles hüaliinse liige-sekõhre moodustumise näitajaks. Paraku on nii, et ravivastuse kaju-nemisel mängivad lisaks rolli veel ka teised tegurid (sh rakkude hankimise kvaliteet, patsiendi kõhre koekesk-kond, kirurgilise operatsiooni edukus, operatsioonijärgne taastumine), mis mõjutavad kliiniliselt olulisi tulemus-näitajaid.

UUDSETE RAVIMITE TURUSTAMISE NÕUDED EUROOPAS

Et luua ühtsed nõuded uudsetele ravimitele ning teisalt võimaldada nende turustamist üle Euroopa, võttis Euroopa Parlament ja nõukogu 2008. aastal vastu määruse (EÜ) nr 1394/2007 uudsete ravimite kohta ning muutis direktiivi 2001/83/EU ja määrust (EU) nr 726/2004 (7). Sellele lisandub komisjoni direktiiv 2009/120/EÜ, millega kehtestati uudse ravimi müügiloo taotluse nõuded.

Uudsete ravimite regulatsiooni jõustumisega muutus müügiloo taot-lemine tsentraliseeritud müügiloo menetluses uudsete ravimite puhul Euroopa Liidus kohustuslikuks. Selleks loodi Londonis Euroopa Ravimiameti juurde Uudsete Ravi-mite Komitee (CAT). Komiteesse kuuluvad erialaspetsialistid kõigist ELi liikmesriikidest, Norrast ning Islandilt, samuti patsientide ja arstide organisatsioonide esindajad. CAT vastutab uudsete ravimite puhul kõikide etappide eest – nii ravimi klassifitseerimise, sertifitseerimise kui ka teadusliku hindamise eest.

Klassifitseerimisprotseduuri mõte on kindlaks teha, kas esitatud geenidel, rakkudel või kudedel põhinev toode vastab uudse ravimi kriteeriumi-tele või mitte. Alternatiivina võib kaaluda nende kuulumist kosmeeti-liste toodete, meditsiiniseadmete või kudede/rakkude transplantatsioo-niprotseduuride hulka, mida regulee-rivad teiste valdkondade õigusaktid.

Sertifitseerimisel hinnatakse olemasolevaid teaduslikke andmeid toote kvaliteedi ja mittekliiniliste omaduste kohta. See protseduur on mõeldud vaid väikestele ja keskmise

suurusega ettevõtetele (VKE) ning peaks aitama neil alustada läbirääkimisi näiteks suuremate farmaatsiafirmadega nii toote edasiseks koosarendamiseks kui ka kliiniliste uuringute tegemiseks (9). Samuti aitab selline tagasiside VKEdel oma toote kvaliteeti parandada. Seega toetab sertifitseerimine VKEde tegevust uute ravimite väljatöötamisel.

HAIGLAERANDID

Nagu öeldud, nõuab uudsete ravimite õiguslik raamistik, et kõikidele sellisena määratletud ravimitele tuleb kohaldada ELi tsentraliseeritud müügiloa menetlust ning müügiloa väljastab Euroopa Komisjon pärast Euroopa Ravimiameti antud hinnangut ravimile.

Samas võimaldab uudsete ravimite regulatsioon ka erandit juhtudel, kui on tegemist mitterutiinse tootmisprotseduuriga ning seda kasutatakse sama liikmesriigi haiglas ühe patsiendi meditsiinilise vajaduse pärast. Seda nimetatakse haiglaerandiks, mille täpsete riigisiseste reeglite sätestamisega peavad tegelema liikmesriigid ise, ent riigisisene õigus peab vastama üldistele uudsete ravimite kohta kehtestatud põhimõtetele.

Liikmesriikide arusaamad haiglaerandist on veidi erinevad (10, 11). Üldiselt peavad haiglaerandi raames uudsed ravimid vastama järgmistele tunnustele (7):

- nad on valmistatud mitterutiinse protseduuriga,
- nad on valmistatud sobivate kvaliteedinõuete kohaselt (mis on samasugused kui tsentraliseeritud müügiloa taotlemise nõuded),
- neid kasutatakse vaid ühe liikmesriigi piires,
- kasutamiskohaks on haigla,
- kasutatakse raviarsti täielikul vastutusel,
- nad vastavad ühe patsiendi jaoks määratud individuaalsele meditsiinilisele vajadusele.

Haiglaerandid osutuvad vajalikuks siis, kui on tegu väga innovaatilise tootega, mille järele on selge individuaalne vajadus. Näiteks kui on vaja väga patsiendispetsiifilist geeniteeraapia ravimit, mis koosneb auto-

loogsetest rakkudest, kuhu on viidud konkreetse kasvaja suhtes spetsiifilised nukleiinhapped, siis aitab haiglaerand selliseid uusi ravimeid välja töötada. Edukaks osutumise korral võetakse see uudne ravim tootmisel tavakorras, s.t müügiloa tsentraliseeritud menetlemise kaudu. Siin on juba liikmesriigi ülesanne hoolt kanda, et toodetav ravim vastaks ohutus- ja efektiivsusnõuetele, et oleks olemas vajalik kvaliteedikontrolli standard (kaasa arvatud heale tootmistavale (GMP – *Good Manufacturing Practice*) vastav tootmisprotsess) ning toimuks pidev kontroll olemasoleva infomatsiooni üle ning sellel põhinev diskussioon toote kasu ja riskide vahekorra üle.

Juhul kui haiglaerand oleks rutiinne (ja mitte erandlik) vahend uudse ravimi turuletoomisel, siis avaldaks see Euroopa Komisjoni tervise- ja tarbijaküsimuste peadirektoraadi hinnangul kahjulikku mõju rahvatervisele, sest 1) asjakohaste ravimiuuringute puudumine seaks patsiendid ohtu, 2) ligipääs andmetele ravimi ohutuse ja efektiivsuse kohta oleks vaid tootjariigi pädeval asutusel ning 3) ravi(m) poleks kättesaadav kogu Euroopa Liidus (12). Kokkuvõttes aitab uudsete ravimite õigusraamistik teadlastel ja farmaatsiafirmadel luua innovaatilisi ravimeid ning tagab samal ajal nende ohutuse ja efektiivsuse patsientide jaoks.

TÄNUSÕNAD

Artikli autorid tänavad Alar Irsi ja Kaili Lellepit artikli redigeerimise eest.

SUMMARY

Advanced therapy medicinal products

Toivo Maimets¹, Tarmo Tiido^{1,2}

The article describes a new class of human medicinal products called Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs). The term ATMP comprises gene therapy medicinal products (GTMP), somatic cell therapy medicinal products (sCTMP), tissue engineered products (TEP) and combined ATMP. Because of substantial similari-

ties between sCTMP and TEP, they are often described as one group under the name of cell based medicinal products (CBMP). The definitions and examples of all groups of ATMPs, as well as the problems arising in the context of development and regulation of these new drugs, are described. The authorization of ATMPs in Europe and relevant hospital exemptions, which are regulated by several directives and regulations of the European Union, are addressed.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Barkholt L, Flory E, Jekerle V, et al. Risk of tumorigenicity in mesenchymal stromal cell-based therapies – bridging scientific observations and regulatory viewpoints. *Cytotherapy* 2013;15:753–9.
2. Schneider CK, Salmikangas P, Jilma B, et al. Challenges with advanced therapy medicinal products and how to meet them. *Nat Rev Drug Discovery* 2010;9:195–201.
3. Baum C, Kustikova O, Modlich U, Li Z, Fehse B. Mutagenesis and oncogenesis by chromosomal insertion of gene transfer vectors. *Hum Gene Ther* 2006;17:253–63.
4. Flory E, Reinhardt J. European regulatory tools for advanced therapy medicinal products. *Transfus Med Hemother* 2013;40:409–12.
5. Reflection paper on classification of advanced therapy medicinal products. EMA/CAT/600280/2010 Rev. 1, 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/06/WC500169466.pdf.
6. Recommendation for maintenance of orphan designation at the time of marketing authorisation Glybera (alipogene tiparvovec) for the treatment of lipoprotein lipase deficiency. EMA/571233/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_review/2012/12/WC500135707.pdf.
7. European Parliament and Council. Regulation (EC) No 1394/2007 of the European Parliament and of the Council on advanced therapy medicinal products and amending Directive 2001/83/EC and Regulation (EC) No 726/2004. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/reg_2007_1394_cons_2012-07/reg_2007_1394_cons_2012-07_en.pdf.
8. Erben RG, Silva-Lima B, Reischl I, et al. White paper on how to go forward with cell-based advanced therapies in Europe. *Tissue Eng, Part A* 2014;20:2549–54.
9. Maciulaitis R, D'Apote L, Buchanan A, Pioppo L, Schneider CK. Clinical development of advanced therapy medicinal products in Europe: evidence that regulators must be proactive. *Mol Ther* 2012;20:479–82.
10. Pearce KF, Hildebrandt M, Greinix H, et al. Regulation of advanced therapy medicinal products in Europe and the role of academia. *Cytotherapy* 2014;16:289–97.
11. Hospital exemption for ATMPs (implementation of Art 28(2) of Regulation 1394/2007): update on feedback received by the Commission. European Commission. Health and Consumers Directorate-General. http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2013_05_pc_atmp/07_2_pc_atmp_2013.pdf.
12. Report from the commission to the european parliament and the council. Brussels, 28.3.2014; COM (2014) 188 final http://ec.europa.eu/health/files/advtherapies/2014_atmp/atmp_en.pdf.

¹ Department of Molecular and Cell Biology, University of Tartu, Tartu, Estonia

² State Agency of Medicines, Tartu, Estonia

Correspondence to:
Tarmo Tiido
tarmo.tiido@ravimiamet.ee

Keywords:
advanced therapy medicinal products, gene therapy, cell therapy, tissue engineered products, hospital exemption